

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-270864

⑬ Int. Cl. 5	識別記号	序内整理番号	⑭ 公開 平成2年(1990)11月5日
C 07 D 239/47	Z	6529-4C	
239/54			
473/06		8829-4C	
473/16		8829-4C	
473/18		8829-4C	
473/30		8829-4C	
473/34	321	8829-4C	
473/40		8829-4C	
// A 61 K 31/505	ADU		
	ADY		
C 07 F 7/18	A	8018-4H 6529-4C	C 07 D 239/55

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全14頁)

⑯ 発明の名称 フルオロカルバサイクリックヌクレオシドおよびその製造法

⑯ 特願 平1-90637

⑯ 出願 平1(1989)4月12日

⑯ 発明者 森澤義富 神奈川県横浜市磯子区杉田3-16-1

⑯ 発明者 安田新 神奈川県横浜市神奈川区神大寺3-18-18

⑯ 発明者 内田啓一 神奈川県川崎市宮前区神木本町1-23-13

⑯ 出願人 旭硝子株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目1番2号

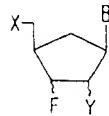
⑯ 代理人 弁理士内田明 外2名

明細書

1. 発明の名称

フルオロカルバサイクリックヌクレオシド
およびその製造法

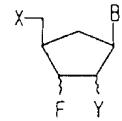
2. 特許請求の範囲

(1) 下記式 [I] で表される 5' - 置換 -
3' - フルオロカルバサイクリックヌクレオ
シド誘導体。

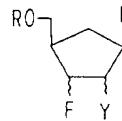
… [I]

ただし、X: NR¹R² (R¹, R² は水素原子、
あるいは保護基)、またはN₂基。Y: 水素原子、水酸基、または保
護された水酸基。B: 核酸塩基類、または核酸塩基
類縁体の残基。

(2) 下記式 [II] で表される 3' - フルオロ

カルバサイクリックヌクレオシド誘導体の
5' 位水酸基をNR¹R²基またはN₂基に変換す
ること、及び必要により保護基を脱保護する
ことを特徴とする下記式 [I] で表される
5' - 置換 - 3' - フルオロカルバサイク
リックヌクレオシド誘導体の製造法。

… [I]

ただし、X: NR¹R² (R¹, R² は水素原子、
あるいは保護基)、またはN₂基。Y: 水素原子、水酸基、または保
護された水酸基。B: 核酸塩基類、または核酸塩基
類縁体の残基。

… [II]

ただし、Y: 水素原子、水酸基、または保

護された水酸基。

B : 核酸塩基類、または核酸塩基類錠体の残基。

R : 活性化基、または保護基。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、フルオロカルバサイクリックヌクレオシドおよびそれらの製造法に関するものである。

[従来の技術]

ヌクレオシドやヌクレオチド及びそれらの種々の誘導体は、悪性腫瘍細胞などの必須代謝物質と拮抗し、細胞の発育や増殖を抑制するいわゆる代謝拮抗物質として、またRNA合成阻害剤として、抗腫瘍剤や抗ウイルス剤をはじめとする医薬、農薬その他の用途に広く用いられている。

特にフッ素を有するヌクレオシド、なかでもフッ素を糖部に有するヌクレオシドは、抗腫瘍剤や抗ウイルス剤として近年特に注目されてい

る。それはフッ素原子に対する結合が極めて大きく、不活性で、しかも水酸基に近似した原子サイズを有しているからである。従ってフッ素原子を置換すると代謝拮抗作用などの面で優れた効果を期待し得る。

しかし、公知の含フッ素デオキシペントフルノシドを有するヌクレオシドの例は少なく、2',3'-デオキシ-3'-フルオロチミジン(P. Langen他、*Tetrahedron Letters.*, 27, 2463(1971)、2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロアデノシン(DP 209,197)、2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロアデノシン(DP 158,903)などがあるだけである。

一方、ヌクレオシド類錠体として、カルバサイクリック型ヌクレオシドが知られている。カルバサイクリック型ヌクレオシドは、糖のエーテル部の酸素原子がメチレン基に置き換わっており、この置換によりグリコシド結合が安定になり、生体内での化学的安定性の向上、さらにホスホリボシルトランスクフェラーゼなどの酵

素に対する安定性が向上することが期待できる。カルバサイクリック型ヌクレオシドとしては、アリストロマイシン、ネブラノシンなどが知られているが、現在までに知られている含フッ素カルバサイクリック型ヌクレオシドの例は少なく、本出願人出願の特許(特願昭62-18573, 27290, 262749号参照)および2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロチミジン(H. Griengl他、*Tetrahedron Lett.*, 29, 5745(1988))があるだけである。

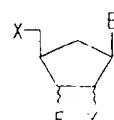
これらに加えて、5'位に酸素原子以外のヘテロ原子を有するヌクレオシドでしかも含フッ素カルバサイクリック型になっている例はない(ただし、カルバサイクリック体でなくフルボン体の例、2'-フルオロアラビノフルノシリビリミジンの例はある(K. A. Watanabe他、*J. Med. Chem.*, (1987) 30巻、226-229))。

[課題を解決するための手段]

本発明は、5'位に置換基を有する含フッ素ペントフルノシドを有するヌクレオシド類に対

応する5'-置換-含フッ素カルバサイクリック型ヌクレオシドおよびそれらの製造法に関するものである。

下記式[I]で表される5'-置換-3'-フルオロカルバサイクリックヌクレオシド誘導体。



… [I]

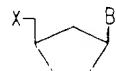
ただし $X : NR^1R^2$ (R^1, R^2 は水素原子、あるいは保護基)、または N 基。

Y : 水素原子、水酸基、または保護された水酸基。

B : 核酸塩基類、または核酸塩基類錠体の残基。

下記式[II]で表される3'-フルオロカルバサイクリックヌクレオシド誘導体の5'位水酸基を NR^1R^2 基または N 基に変換すること、及び必要により保護基を脱保護することを特徴とする下記式[I]で表される5'-置換-3'-

フルオロカルバサイクリックヌクレオシド誘導体の製造法。

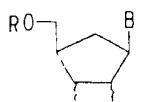


… [I]

ただし、X : NR^1R^2 (R^1, R^2 は水素原子、あるいは保護基)、またはN基。

Y : 水素原子、水酸基、または保護された水酸基。

B : 核酸塩基類、または核酸塩基類縁体の残基。



… [II]

ただし、X : NR^1R^2 (R^1, R^2 は水素原子、あるいは保護基)、またはN基。

B : 核酸塩基類、または核酸塩基類縁体の残基。

R : 活性化基、または保護基。

本発明の上記式 [I] で表される誘導体のうち、Bが核酸塩基類の残基であり、Xがアミノ基またはアシド基であり、Yが水酸基または水素原子である化合物が5' - 置換フッ素カルバサイクリックヌクレオシドであり、XとYが他の場合はその合成中間体である。Bと- CH_2X は通常のヌクレオシド類に対応してシクロベントン環の同一面側 (β 面側という) にある必要がある。フッ素原子は β 面側に存在しても、その反対面側 (以下、 α 面側という) に存在してもよい。しかしながら、より好ましくは、通常のヌクレオシド類の3'位の水酸基 (通常の α 面側に存在) に対応して α 面側に存在する。Bは前記の通り核酸塩基類の残基であることが好ましい。本発明において核酸塩基類とは、核酸塩基あるいはその誘導体または、核酸塩基類縁体をいう。核酸塩基あるいはその誘導体とは置換基を有してもよいプリン類およびピリミジン類をいい、その残基とは置換基

を有してもよい9-ブリニリ基および1-ブリミジニル基をいう。置換基としては、アミノ基、オキソ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、メルカブト基、アルキルチオ基、アリール基、などであってもよい。なお、ここにおいて、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子をいい、特に言及しない限り以下においても同様である。これらの置換基の結合位置は、プリン類では、2位、6位、および8位のうち少なくとも1つ、ピリミジン類では4位、5位のうち少なくとも1つである。さらに、環の窒素原子に酸素原子が結合したアミノキンドも有用である。具体的な置換基を有するプリン類としては、たとえば、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、2,6-ジアミノブリン、6-ハロブリン、2-ハロブリン、2,6-ジハロブリン、6-アルキルメチルアミノブリン、6-アシルアミノブリン、アデニン-1-オキシド、アデニン-

7-オキシドナドがあり、置換基を有するピリミジン類としてはたとえば、ウラシル-シトシン、チミン、5-ハロメチルウラシル、5-ハロチミン、5-ハロメチルチミン、5- β -ブロモビニルチミンなどがある。好ましい核酸塩基あるいはその誘導体は、特にアデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、2-ハロアデニン、N⁶-置換アデニン、2,6-ジアミノブリン、6-ハロブリン、2,6-ジハロブリン、ウラシル、シトシン、チミン、5-ハロウラシルである。

核酸塩基類の残基が、アミノ基や水酸基 (ケト基を有する化合物の互変異性体を含む) などの反応性基を有する場合、その反応性基が一時的に保護されていてもよい。このアミノ基の保護基やXが保護されたアミノ基である場合の保護基としては、ベンジル基、アセチル基、ベンゾイル基、ビバロイル基などが好ましい。核酸塩基類の残基の水酸基の保護基やRが水酸基の保護基である場合としては、公知の水酸基の保

護基が適当である。たとえば、トリオルガノシリル基（有機基としては、アルキル、アリール、あるいはアルアルキルなど）、アシル基である。またトリオルガノシリル基のケイ素原子に結合する2個の有機基は同一であっても互に異なってもよい。具体的には、たとえば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、テープチルジメチルシリル基、テープチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などの保護基がある。

ヌクレオシドの5'位に酸素原子以外の置換基の導入は 文献記載の方法（たとえばK.A.Watanabe他、J Med. Chem. (1987) 20巻、226-229）を採用することができる。本置換反応にあたっては、2'位水酸基（式 [I]においてYが水酸基の場合）およびヌクレオシド塩基部の反応性官能基を保護する必要がある場合もある。実際上は一级水酸基と二级水酸基を区別して選択的に5'位の一级水酸基だけを脱離基に変換す

ることができる。即ち9-[3 α -フルオロ-4 β -ヒドロキシ-1 β -シクロベンチル]ブリニン誘導体、または1-[3 α -フルオロ-4 β -ヒドロキシ-1 β -シクロベンチル]ビリミジン誘導体を塩基存在下トリフルオロメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、イミダゾリルスルホニルクロリドなどによってアジド体に変換した後、還元によってアミノ基に変換することができる。

前記式 [II] で表されるフルオロシクロベンタン誘導体（ただし、Rが水素原子であるもの）は新規な化合物である。この誘導体およびその製造法は、本出願人の出願中の特許に記載されている（特願昭62-18573号、および出願昭62-27290号明細書参照）。この誘導体は2位の α 位あるいは β 位に水酸基、3位の α 位にフッ素原子を有する誘導体に記載されている（特願昭62-262749号明細書参照）。1例として、2位の β 位に水酸基、3位の α 位にフッ素原子を

1 1

有する誘導体は、対応する2 β 、3 β -エポキシ誘導体（公知化合物）のフッ素化によって製造することができる。勿論、式 [II] で表されるシクロベンタン誘導体はこれらの方法で得られるものに限られるものではない。

以下、本発明を実施例と合成例によって具体的に説明するが、本発明はこれらの例に限られるものではない。なお、置換基の位置はこの化合物に定めたもので、前記説明中の位置とは必ずしも一致しない。

参考例①

①-1 2 β 、3 β -エポキシシクロベンテン-1 β -メタノールの合成。

モリブデンヘキサカルボニル 0.16g (0.6 mmol) およびt-ブチルヒドロペルオキシド 3.0g (30mmol) のベンゼン (80ml) 懸濁液に、2-シクロベンテシメタノール 2.0g (20 mmol) のベンゼン溶液 (20ml) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物を冷却した飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で処理し、酢

1 2

酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、カラムクロマトグラフで精製し、エポキシアルコール 1.6g (収率 70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.8-1.4 (m, 1H) , 1.4-2.5 (m, 5H) , 3.56 (brs, 2H) , 3.78 (d, J=6.5Hz, 2H)。

①-2 2 β 、3 β -エポキシ-1 β -シクロベンタンメチル ベンジル エーテルの合成。

水素化ナトリウム (55%) 5.7g (0.13mol) をテトラヒドロフラン (90ml) に懸濁させ、0°Cに冷却し、ここで①-1で得られたエポキシアルコール 12.32g (0.11mol) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解して加えた。室温で30分攪拌後、ベンジルプロミド 25.9g (0.15 mol) を加えて還流条件下30分反応させた。常法通りに後処理してベンジルエーテル 21.8g (収率 99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.8-1.5 (m, 5H) ,

2.4-2.7 (m, 4H) 、 3.62 (s, 2H) 、 7.44 (s, 5H)

①-3 2 β -ヒドロキシ-3-シクロベンテン-1 β -メチルベンジルエーテルの合成。

ジフェニルジセレニド 33.3g(0.11mol)をエタノール(131ml)に懸濁させ0℃に冷却した。ここに水素化ホウ酸ナトリウム 8.07g(0.21mol)をすこしづつ加えた。室温で30分攪拌後、①-2で得たエポキシド 21.7g(0.11mol)をエタノール(15.6ml)に溶解して45分かけて滴下した。1時間加熱還流し冷却して30%過酸化水素114.5mlを滴下し、反応温度は15℃以上にならないようにした。反応終了後、通常通りに後処理して標記生成物 6.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.0-2.7 (m, 4H) 、 3.6-3.8 (m, 2H) 、 4.60 (s, 2H) 、 4.8-5.0 (m, 1H) 、 5.8-6.2 (m, 2H) 、 7.44 (s, 5H)。

15

タン懸濁液を加えた。2時間反応後、混合物を飽和亜硫酸水素ナトリウム溶液で処理し、混合物をカラムクロマトグラフ精製して、標記生成物 7.6g (収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.19 (s, 3H) 、 0.22 (s, 3H) 、 1.00 (s, 9H) 、 1.3-1.8 (m, 2H) 、 2.0-2.3 (m, 2H) 、 3.4-3.8 (m, 3H) 、 4.46 (distorted d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H) 、 4.62 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H) 、 7.55 (s, 5H)。

①-6 4 β -アジド-3 α -ヒドロキシ-2 β -t-ブチルジメチルシロキシシクロベンタン-1 β -メチルベンジルエーテルの合成。

①-5で得られたエポキシド 5.89g (17.6mmol)を水(20ml)、2-メトキシエタノール(60ml)に溶解し、塩化アンモニウム 1.26g とアジ化ナトリウム 6.08g を加え75℃で18時間反応した。反応終了後、溶媒を留去し、食塩水、エーテルを加え、エーテルで抽出した。カラムクロマト精製し、標記精製物

①-4 2 β -t-ブチルジメチルシロキシ-3-シクロベンタン-1 β -メチルベンジルエーテルの合成。

①-3で得られたアルコール 6.58g (32.3mmol)、クロロ t-ブチルジメチルシリラン 5.8g (38.8mmol)を加えてシリル化した。1.5時間40℃で反応させたのち、水水を加えヘキサンで抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、カラムクロマト精製し、シリルエーテル 9.82g (収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.18 (s, 6H) 、 1.41 (s, 9H) 、 2.3-2.7 (m, 3H) 、 3.5-4.0 (m, 2H) 、 5.14 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H) 、 4.9-5.0 (m, 1H) 、 5.8-6.2 (m, 2H) 、 7.50 (s, 5H)。

①-5 2 β -t-ブチルジメチルシロキシ-3 α -エポキシシクロベンタン-1 β -メチルベンジルエーテルの合成。

①-4で得られた生成物 9.10g (28.6mmol)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、m-クロロ過安息香酸 5.22g (34.2mmol)のジクロロメ

16

3.52gと原料2.32gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.04 (s, 3H) 、 0.08 (s, 3H) 、 0.98 (s, 9H) 、 1.6-2.4 (m, 4H) 、 3.3-3.8 (m, 3H) 、 3.9-4.1 (m, 2H) 、 4.5-4.6 (m, 2H) 、 7.3-7.5 (m, 5H)。

①-7 4 β -アジド-3 α -ベンジロキシ-2 β -t-ブチルジメチルシロキシシクロベンタン-1 β -メチルベンジルエーテルの合成。

①-6で得られたアルコール 3.52g (9.3mmol)を水素化ナトリウム 0.49g (11.2mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液に加えた。室温で30分攪拌ののち、ベンジルブロミド 2.2g (13.0mmol)を加え1時間加熱還流した。常法通り後処理したカラムクロマト精製により、標記精製物を4.0g (収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.00 (s, 6H) 、 0.84 (s, 9H) 、 1.5-2.6 (m, 3H) 、 3.3-3.8 (m, 4H) 、 4.0-4.2 (m, 1H) 、 4.4-4.6 (m, 4H)。

7.40(s, 10H).

①-8 4 β -アジド-3 α -ベンジロキシ-2 β -ヒドロキシシクロベンタン-1 β -メチルベンジルエーテルの合成。

①-7 で得られたシリルエーテル 4.05g (8.65mmol) をテトラヒドロフラン (15m1) に溶解し、ここにフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (ファクター = 1) (26m1, 26mmol) を40分かけて加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、反応混合物に飽和塩化アナモニウムを加え、クロロホルムで抽出した。カラムクロマト精製し、標記化合物 2.58g (収率 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.6-2.6(m, 3H), 2.9-3.1(m, 1H), 3.6-3.9(m, 4H), 4.1-4.4(m, 1H), 4.55(s, 2H), 4.72(s, 2H), 7.44(s, 1H).

①-9 4 β -アミノ-3 α -ベンジロキシ-2 β -フルオロシクロベンタン-1 β -メチルベンジルエーテルの合成。

①-8 で得られたアルコール 1.84g (5.22

mmol) をジクロロメタン (15m1) に溶解し、ビリジン 4.2m1 (52mmol)、クロロトリメチルシリラン 2.0m1 (16.0mmol) を加え、0°Cで30分攪拌した。常法通り後処理し、粗生成物をジクロロメタン (25m1) に溶解し、ビペリジノアミノサルファートリフルオリド 1.0m1 (7.8mmol) を加え、0°Cで1時間反応した。トリエチルアミン (1.2m1) を加え、飽和炭酸カリウム水溶液で後処理した。カラムクロマト精製し、フルオロ体を 0.30g 得た。

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (CCl₃, F 基準) -91.0 (ddd, J=22.5, 30.7, 54.3Hz).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.9-2.4(m, 3H), 3.0-4.1(m, 4H), 4.2-5.1(m, 5H), 7.39(s, 1H).

IR(neat) 2160, 1500, 1460 cm⁻¹

上で得た生成物 300mg をエタノール (50m1)、クロロホルム (2m1) に溶解し、5% - パラジウム - 炭素 (0.5g) を加え、水素添加し、標記のアミノジオールを得た。

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$: (CCl₃, F 基準) -188.10

19

(ddd, J=24.2, 33.4, 55.4Hz).

①-10 9-[3 α -フルオロ-2 α -ヒドロキシ-4 β -ヒドロキシメチル-1 β -シクロベンチル]-6-アミノブリンの合成。

①-9 で得られたアミノジオール粗生成物を 1-ブタノール (6m1) に溶解し、5-アミノ-4,6-ジクロロビリミジン 300mg (1.8mmol)、トリエチルアミン (0.5m1) を加え、18時間加熱還流した。溶媒を留去してクロロホルム - 水 (1:1) で抽出し、水層を Dowex CG-100 (H型) (3m1) のカラムを通して、4% アンモニア水 (200m1) を用いて目的生成物を溶出した。溶媒を濃縮しビリミジン誘導体 176mg (収率 81%、2段階)を得た。ビリミジン誘導体 176mg (0.68mmol) をオルトギ酸エチル (6m1) に溶解し、濃塩酸 (0.5m1) を加え、オートクレーブ中 100°C で 18 時間加熱した。溶媒を留去し、1N-HCl (5m1) を加え、室温で 3 時間攪拌し、溶媒留去後、逆相 C-18 シ

20

リカゲルクロマト精製して、標記のフルオロアデノシン 103mg (収率 61%)を得た。

融点 196.2-199.2 (分散)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: (CCl₃, F 基準)

-185.9 (ddd, J=28.0, 30.0, 54.2Hz).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 2.0-3.0(m, 3H), 3.0-3.7(m, 5H), 3.8-4.5(m, 2H), 5.45(d, J=5.5Hz, 1H), 7.19(brs, 2H), 8.11(s, 1H), 8.19(s, 1H).

参考例②

9-[3 α -フルオロ-2 α -ヒドロキシ-4 β -セ-ブチルジメチルシロキシメチル-1 β -シクロベンチル]-6-ジメチルアミノメチレンアミノブリンの合成。

参考例1の方法を用いて製造したフルオロアデノシンを使用して、標記の化合物を合成した。フルオロアデノシン 670mg (2.7mmol) をジメチルホルムアミド (12m1) に溶解し、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 2.03m1 (15.3mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を

減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。収率 680mg (2.24 mmol, 82.9 %)。

このうち 520mg (1.71mmol) をとりジメチルホルムアミド (3ml) を加えて溶解し、イミダゾール 233mg (3.42mmol) を加え氷冷した。ここへセーブチルジメチルシリルクロドのジメチルホルムアミド溶液 (258mg/2ml) を滴下し、室温で 10 時間攪拌した。

反応液をベンゼン 50ml に溶解し、水洗を行ない、ベンゼン層を乾燥した後減圧下濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムで精製し標記の保護されたフルオロアデノシンを得た。収率 264 mg (0.63mmol, 37%)、原料回収 250mg (0.82mmol, 47.9%)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 5.31-3.40 (m, 7H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0 (s, 6H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃, CCl₄, F 基準) : -191.3 ppm (ddd, J=25.7, 32.6, 56.5 Hz)。

2 3

モニア水 - 水 (1 : 1 : 4.5ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮後カラムクロマト精製 (クロロホルム - メタノール = 4/1) し、表掲化合物を 90mg を得た。

¹H-NMR (D₂O) : δ 1.6 ~ 2.0 (m, 5H), 2.75 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.8 ~ 4.6 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)

¹⁹F-NMR (D₂O, CDCl₃, CCl₄, F 基準) : -165.9 (ddd, J=52.1, 34.5, 30.5, 18.7 Hz)

参考例④

4-β-ニアセトアミド - 2 α - フルオロ - 1 β - シクロベンタンメチルアセタートの合成
(方法①)

N - プロモコハク酸イミド 219mg に無水エーテル 1 ml を加え、0℃ で冷却したのち、HF- ピリジン溶液 (70 %) 1 ml を加えた。次に、シス - 4 β - アセトアミドシクロベント - 2 - エンメチルアセタート 243mg の無水エーテル (1 ml) 溶液を 0℃ で加え、0℃ で 30 分室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈して飽

参考例③

9-[3 α - フロオロ - 4 β - ヒドロキシメチル - 1 β - シクロベンチル] - 6 - アミノブリニンの合成。

参考例②で製造したアルコール 230mg (0.52 mmol) をジクロロメタン (5ml) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 190mg (1.56mmol) を加え 0℃ で冷却し、フェニルクロロチオノカーボナート 170mg (1.0mmol) を加え室温で 15 分攪拌した。常法により水処理しシリカゲルカラムクロマトで粗精製した後、ベンゼン (10ml) に溶解しトリプチルチニドリド (1.0ml)、N,N'-アゾビスイソブチロニトリル (5mg) を加え還流条件下 15 分反応させた。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトで粗精製した。

上で得たシリルエーテルをテトラヒドロアラン (10ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド (1 M 溶液、1.0ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。デシリル体をカラムクロマトグラフで精製した。生成物をピリジン - 28% アン

2 4

和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。乾燥、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール 50/1) で精製し表掲化合物 280mg を得た。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) : -154.0 (ddd, J=49.6, 33.9, 14.7 Hz)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.3-2.8 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.2-5.5 (m, 5H), 5.9 (br, s, 1H), IR (CDCl₃) : 3040, 1750, 1690, 1520 cm⁻¹

上記で得たプロミド 278mg の無水ベンゼン (20ml) 溶液に α, α'-アゾビスイソブチロニトリル 5mg とトリプチルチニドリド 1.25 ml を加え、80℃ で 30 分間加熱還流した。溶媒を除去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール 50/1) で精製し、表掲化合物 180mg を得た。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) : -171.1 (ddd, J=52.7, 33.2, 28.6, 21.7 Hz)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00-2.60 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.00-5.40 (m, 4H), 5.90 (br, s,

1H).

IR(CDC1,): 1743, 1680, 1520 cm⁻¹

参考例⑤

4 β-アセトアミド-2 α-フルオロ-1 β-シクロベンタンメチルアセタートの合成(その②)

4 β-アセトアミド-3 β-ヒドロキシ-2 α-フルオロ-1 β-シクロベンタンメチルアセタート 430mg に、トルエン 37 ml、トリフェニルホスフィン 1.45g、ヨウ素 936mg、イミダゾール 360mg を加え 4 時間加熱還流した。反応液を放冷したのち、飽和重曹水に注ぎ、クロロホルム抽出した。抽出液を濃縮、乾燥後カラムクロマトグラフィーにより精製しヨージド化合物 55mgを得た。

¹⁹F-NMR(CDC1,): -166.0 (ddd, J=51.8, 27.3, 26.6 Hz).

¹H-NMR(CDC1,): 1.20-2.60 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.00-5.50 (m, 5H).

上記で得たヨージド 55mg の無水ベンゼン (3

2 7

合成。

3 α-フルオロ-4 β-ヒドロキシメチル-1 β-シクロベンチルアミン 130mg (0.98mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、3-エトキシ-2-プロペノイルイソシアナート (0.4M-ベンゼン溶液、2.5ml, 1.0mmol) を 5 分かけて滴下した。10分後室温に戻し、さらに 30°C に加熱した溶媒を留去した。エタノール (5 ml × 2) で低沸点物を完全に留去した後、2N-塩酸 10ml を加え、20分間加熱還流した。0°C に冷却後、2N-水酸化ナトリウムで中和し、40°C に加熱した水を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフ精製し、表掲化合物を 150mg (収率 67%) 得た。

¹⁹F-NMR(D₂O, CCl₄, F 基準): -159.2 (m).

¹H-NMR(D₂O): 81.6-3.0 (m, 5H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.9-5.8 (m, 1H), 6.10 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.9 Hz, 1H).

参考例⑥

1-[3 α-フルオロ-4 β-ヒドロキシ

ml] 溶液に α, α'-アゾジイソブチロニトリル 1mg とトリプチルチニヒドリド 0.23 ml を加え、80°C で 20 分間加熱還流した。溶媒を留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表掲化合物 37mg を得た。

参考例⑥

4 β-アミノ-2 α-フルオロ-1 β-シクロベンタンメタノールの合成

上記参考例④で得たフルオリド 169mg に 2N 塩酸 4 ml を加え、100°C で 8 時間攪拌した。ダイヤイオン SA-11A で精製し表掲化合物 92mg を得た。実施例 3 で得たフルオリドを同じ処理を施したところ、同じ表掲化合物を得た。

¹⁹F-NMR(D₂O): -165.1 (dcdd, J=54.0, 36.6, 31.3, 22.7 Hz).

¹H-NMR(D₂O): 0.80-2.40 (m, 5H), 3.40-5.20 (m, 4H).

参考例⑦

1-[3 α-フルオロ-4 β-ヒドロキシメチル-1 β-シクロベンチル]ウラシルの

2 8

メチル-1 β-シクロベンチル]チミンの合成。

3 α-フルオロ-4 β-ヒドロキシメチル-1 β-シクロベンチルアミン 200mg (1.5mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、3-メトキシ-2-メチル-2-プロペノイルイソシアナート (0.4M-ベンゼン溶液、3.8ml, 1.5mmol) を 5 分かけて滴下した。10分後室温に戻し、さらに 30°C に加熱して溶媒を留去した。エタノール (4 ml × 3) で低沸点物を完全に留去した後、2N-塩酸 10ml を加え、20分間加熱還流した。0°C に冷却後、2N-水酸化ナトリウムで中和し、40°C に加熱して水を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフ精製し、表掲化合物を 250mg (収率 96%) 得た。

¹⁹F-NMR(アセトン-d₆, CCl₄, F 基準): -165.2 (m).

¹H-NMR(アセトン-d₆): 81.6-2.7 (m+s(δ 1.8 8), totally 8H), 3.0-5.6

2 9

—700—

3 0

(m, 4H), 7.68 (br s, 1H).

参考例⑨

4 β -アセトアミド-3 β -ヒドロキシ-2 α -フルオロ-1 β -シクロベンタン メチルアセタート

4 β -アセトアミド-2 β , 3 β -エポキシシクロベンタン-1 β -メチルアセタート 7.0g (32.0 mmol) をジクロロメタン (100m1) に溶解し、0°Cに冷却した。70% フッ化水素-ビリジン (18m1) を5分かけて滴下した。2時間後、反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液に加え、ジクロロメタンで抽出した。カラムクロマト精製し、標記の α -フルオロアルコール 5.87g (収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.4-1.6 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.1-2.4 (m, 2H), 4.07 (d, J = 6.8Hz, 2H), 4.1-5.1 (m, 4H), 6.52 (d, J = 7.2Hz, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl₃) : (CCl₃基準) -179.9 (ddd, J =50.3, 27.8, 11.7Hz).

3 1

率 97%) を得た。

$^{19}\text{F-NMR}$ (CD₃OD) : (CCl₃基準) -179.1 (ddd, J =16.1, 27.2, 41.5Hz).

上で得たジアミノビリジン 256mg (1.0 mmol) をオルトギ酸エチル 25m1 に溶解し、濃縮塩酸 (0.6m1) を加えて室温で18時間攪拌した。溶媒を留去してクロロブリニ体 182mg (収率 68%) を得た。

$^{19}\text{F-NMR}$ (acrtone-d₆) : (CCl₃基準) -175.3 (ddd, J =12.3, 26.4, 50.8Hz).

$^1\text{H-NMR}$ (acrtone-d₆) : δ 2.0-2.23 (m, 2H), 2.3-4.0 (m, 6H), 4.5-5.5 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

クロロブリニ体 125mg (0.47 mmol) に1°Cで飽和したアンモニア-メタノール溶液 (10m1) を加え、オートクレーブ中 100°Cで18時間加熱した後、冷却、低沸点物を留去した。1N-HCl (5m1) を加え、室温で3時間攪拌の後、溶媒を留去し、逆相 C-18 シリカゲルカラムクロマト精製して、フルオロアデノシン 73mg (収率 63

参考例⑩

9- [3 α -フルオロ-2 β -ヒドロキシ-4 β -ヒドロキシメチル-1 β -シクロベンチル]-6-アミノブリニ

参考例 9 で示した α -フルオロアルコール 5.87g (26.3 mmol) をメタノール (142m1) に溶解し、2N-HCl (142m1) を加え、1時間加熱還流した。メタノールを留去し、Diaion SA-21A OH⁻型 (300m1) を通して中和し、溶媒を留去してアミノブリニ 3.6g (収率 92%) を得た。

$^{19}\text{F-NMR}$ (D₂O) : (CCl₃基準) -181.0 (ddd, J =15.2, 28.8, 51.8Hz).

上例で得たアミノブリニ 0.73g (4.9 mmol) を1-ブタノール (60m1) に溶解し、5-アミノ-4,6-ジクロロビリジン 2.0g (12.2 mmol)、トルエチルアミン 3.5m1を加え、2日間加熱還流した。溶媒を留去し、クロロホルム-水 (1:1) で抽出し、水層を Amberlite CG-120 (H⁺型) (10m1) に吸着させ、0.3% - アンモニア水 (約 300m1) で溶出し、ジアミノビリジン 0.97g (収

3 2

%) を得た。

融点 200-210°C (分解)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d₆) : (CCl₃基準) -171.8 (ddd, J =12.6, 22.2, 50.0Hz).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 2.0-3.0 (m, 3H), 3.0-5.2 (m, 6H), 5.4-5.6 (m, 1H), 7.16 (brs, 2H), 8.13 (brs, 2H).

参考例⑪

4- [3 α -フルオロ-2 β -ヒドロキシ-4 β -ヒドロキシメチル-1 β -シクロベンチル] チミンの合成。

参考例⑩で示したアミノブリニ 270mg (1.8 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 10m1に溶解し、-25°Cに冷却した。ここに3-メトキシ-2-メチル-2-プロパノイルイソシアナート (0.4M-ベンゼン溶液、4.5m1, 1.8mmol) を5分かけて滴下した。10分後、室温に戻し、さらに湯浴を30°Cにして溶媒を留去した。エタノール (5m1×3) で溶媒を完全に留去した後、2N-塩酸 10m1を加え、20分間加熱還流し

た。0℃に冷却後、2N-水酸化ナトリウムで中和し、湯温40℃で水を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフ精製し、表掲化合物を得た。(収率82%)得た。

¹⁹F-NMR(CD₃OD,CCl₄,F基準) :

-175.0(ddd,J=12.7, 28.3, 51.0Hz),

¹H-NMR(CD₃OD): δ 1.8-2.8(m,s,3H), totally 6H), 3.7-4.0(m,3H), 4.2-4.6(m,2H), 7.80(br s,1H).

実施例1 1-[3α-フルオロ-4β-アシドメチル-2β-シクロベンチル]チミン
[式(I)でXがアシド基、Yがβ位にある水酸基、Bがチミン残基である化合物]の合成

参考例①で製造した1-[3α-フルオロ-4β-ヒドロキシメチル-2β-ヒドロキシ-1β-シクロベンチル]チミン0.34g(1.35mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、0℃に冷却する。イミダゾール0.23g(3.38mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解したt-ブチルジメシリ

ルクロリド0.22g(1.5mmol)を加え、0℃で1.5時間反応した。反応混合物を水30mlにあけ、ベンゼン抽出をした。有機層を集め、乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマトにより1-[3α-フルオロ-4β-t-ブチルジメチルシロキシメチル-2β-ヒドロキシ-1β-シクロベンチル]チミン0.14gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.00(s,6H), 0.95(s,9H),

1.92(s,3H), 2.2-2.3(m,2H),

2.92(d,J=20Hz,1H), 3.6-3.7(m,1H),

3.9-4.0(m,1H), 4.1-4.3(m,1H),

4.73(d,J=48Hz,1H), 5.0-5.1(m,1H),

7.42(s,1H), 8.1-8.2(m,1H).

¹⁹F-NMR(CDCl₃,CCl₄,F基準)

-173.2ppm(ddd,J=48, 20, 7Hz).

上記製造した1-[3α-フルオロ-4β-t-ブチルジメチルシロキシメチル-2β-ヒドロキシ-1β-シクロベンチル]チミン0.14g(0.40mmol)をピリジン(2ml)に溶解

3 5

し、0℃に冷却した。ここにベンゾイルクロリド0.90ml(0.8mmol)を加え、0℃で5時間攪拌した。低沸点物を留去後、カラムクロマトグラフにより精製し、1-[3α-フルオロ-4β-t-ブチルジメチルシロキシメチル-2β-ベンゾイロキシ-1β-シクロベンチル]チミン0.21gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.10(s,6H), 0.90(s,9H), 1.67(s,3H), 2.2-2.4(m,3H), 3.8-4.0(m,2H), 5.12(dm,J=54.1Hz,1H), 5.2-5.3(m,1H), 5.5-6.1(m,1H), 7.02(s,1H), 7.4-7.6(m,3H), 7.9-8.0(m,3H).

¹⁹F-NMR(CDCl₃,CCl₄,F基準)

-182.5ppm(ddd,J=54.1, 25.5, 16.2Hz).

上記製造した1-[3α-フルオロ-4β-t-ブチルジメチルシロキシメチル-2β-ベンゾイロキシ-1β-シクロベンチル]チミン0.21g(0.40mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、0℃に冷却した。テトラブチルアン

3 6

モニウムフルオリド1Mテトラヒドロフラン溶液0.46ml(0.46mmol)を加え、1.5時間攪拌した。低沸点物を留去後、カラムクロマトグラフにより精製し、1-[3α-フルオロ-4β-t-ヒドロキシメチル-2β-ベンゾイロキシ-1β-シクロベンチル]チミン0.087gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.70(s,3H), 2.2-2.4(m,3H), 3.8-3.9(m,2H), 5.11(dm,J=51.0Hz,1H), 5.2(m,1H), 5.5-5.6(m,1H), 7.22(s,1H), 7.4-7.6(m,3H), 7.9-8.0(m,2H).

¹⁹F-NMR(CDCl₃,CCl₄,F基準)

-179.9ppm(ddd,J=51.0, 26.6, 15.0Hz).

上記製造した1-[3α-フルオロ-4α-ヒドロキシメチル-2β-ベンゾイロキシ-1β-シクロベンチル]チミン0.087g(0.24mmol)をピリジン(2.5ml)に溶解し、0℃に冷却し、メタヌスルホニルクロリド0.046mlを加えた。2時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加え、ジクロロメタン抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、カラムクロマトグラフにより、1-[3 α -フルオロ-4 β -メタンスルホニロキシメチル-2 β -ベンゾイロキシ-1 β -シクロベンチル]チミン0.10gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.64(s, 3H), 2.3-2.6(m, 3H)
3.13(s, 3H), 4.5-4.6(m, 2H),
5.1-5.2(m, 1H), 5.15(d_m, J =51.5Hz, 1H),
5.5-5.6(m, 1H), 7.21(s, 1H),
7.4-7.5(m, 4H), 7.9-8.0(m, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{CCl}_3, \text{F 基準})$

-178.9ppm(ddd, J =51.5, 23.9, 15.9Hz).

上記製造した1-[3 α -フルオロ-4 β -メタンスルホニロキシメチル-2 β -ベンゾイロキシ-1 β -シクロベンチル]チミン0.10g(0.24mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)に溶解し、ここにナトリウムアミド0.15g(2.4mmol)を加え、60°Cに加熱した。2.5時間後、冷却し低沸点物を留去した。カラムクロマトグラフ精製し、1-[3 α -フルオ

ロ-4 β -アシドメチル-2 β -ベンゾイロキシ-1 β -シクロベンチル]チミン0.08gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.64(s, 3H), 2.2-2.7(m, 3H)
3.68(d, J =5.9Hz, 2H), 5.1-5.2(m, 1H),
5.18(d_m, J =52.4Hz, 1H), 5.5-5.6(m, 1H),
7.32(s, 1H), 7.4-7.5(m, 1H),
7.6-7.7(m, 1H), 7.71(s, 1H),
7.9-8.0(m, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{CCl}_3, \text{F 基準})$

-190.5(d_{dd}, J =52.4, 23.9, 15.8Hz).

上記製造した1-[3 α -フルオロ-4 β -アシドメチル-2 β -ベンゾイロキシ-1 β -シクロベンチル]チミン0.08g(0.20mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、ナトリウムメチラート1M-メタノール溶液0.40mlを加えて、2時間加熱還流した。メタノールを留去後、水を加え、2N-酢酸で中和した。水を留去後、カラムクロマト精製により表掲化合物52mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.90(s, 3H), 2.2-2.5(m, 3H)

3 9

3.5-3.6(m, 2H), 4.2-4.5(m, 2H),
4.75(d_m, J =49.0Hz, 1H), 4.8-5.0(m, 1H),
7.20(s, 1H),

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{CCl}_3, \text{F 基準})$

-178.1ppm(ddd, J =49.0, 34.0, 11.3Hz).

実施例2 1-[3 α -フルオロ-4 β -アミノメチル-2 β -ヒドロキシ-1 β -シクロベンチル]チミン[式〔I〕でXがアミノ基、Yが β 位にある水酸基、Bがチミン残基である化合物]の合成

実施例1で製造したアシド体18mg(0.06mmol)をメタノール(3ml)に溶解し、5%Pd-炭素5mgを加えて水素添加した。セライト濾過し表掲化合物18mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.80(s, 3H), 2.0-2.3(m, 3H)
2.7-2.9(m, 2H), 3.2-3.3(m, 1H),
4.0-4.2(m, 1H), 4.55(d_m, J =50.3Hz, 1H),
7.47(s, 1H),

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

-177.6ppm(ddd, J =50.3, 29.3, 12.5Hz).

4 0

実施例3 1-[3 α -フルオロ-4 β -アシドメチル-1 β -シクロベンチル]チミン[式〔I〕でXがアミド基、Yが水素原子、Bがチミン残基である化合物]の合成

参考例③で製造した1-[3 α -フルオロ-4 β -ヒドロキシメチル-1 β -シクロベンチル]チミン58mg(0.24mmol)をピリジン(2ml)に溶解し、メタンスルホニルクロリド46 μ lを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を集め乾燥、濃縮後、カラムクロマトグラフにより精製して、1-[3 α -フルオロ-4 β -メタンスルホニロキシメチル-1 β -シクロベンチル]チミン62mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.7-1.9(m, 2H),

1.96(s, 3H), 2.2-2.7(m, 3H),

3.10(s, 3H), 4.36(d, J =5.9Hz, 2H),

4.9-5.0(m, 1H), 5.15(d_m, J =52.5Hz, 1H),

7.33(s, 1H).

¹⁹F-NMR(CDC1₃,CC1,F 基準)

-171.1ppm(dddd,J=23.0,26.4,29.8,52.5Hz).

上記製造した1-[3 α -フルオロ-4 β -メタンスルホニロキシメチル-1 β -シクロベニチル]チミン62mg(0.19mmol)を、N,N'-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、ナトリウムアジド0.12g(1.9mmol)を加え、60℃で1時間加熱した。低沸点物を留去し、カラムクロマトグラフ精製し、表掲化合物を38mg得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 1.6-1.8(m,1H),

1.95(s,3H), 2.05-2.6(m,3H),
3.52(dd,J=5.5, 12.4Hz, 1H),
3.60(dd,J=5.5, 12.4Hz, 1H),
4.9-5.0(m,2H), 5.10(dm,J=52.4Hz,1H),
7.04(s,1H).

¹⁹F-NMR(CDC1₃,CC1,F 基準)

-171.6ppm(dddd,J=21.5,27.4,30.2,52.4Hz).

実施例4 1-[3 α -フルオロ-4 β -アミノメチル-1 β -シクロベンチル]チミン【式【I】でXがアミノ基、Yが水素原子、Bがチ

ミン残基である化合物】の合成

実施例3で製造したアジド体36mgをエタノール(3ml)に溶解し、Pd-炭素(5%)10mgを加え、水素添加した。セライト濾過、濃縮により表掲化合物を32mg得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 1.7-1.8(m,1H),

1.98(s,3H), 2.2-2.5(m,4H),
2.89(dd,J=6.9, 12.8Hz, 1H),
2.98(dd,J=6.9, 12.8Hz, 1H),
5.0-5.1(m,1H), 5.15(dm,J=53.3Hz,1H),
7.60(s,1H).

¹⁹F-NMR(CD₃CD)

-171.8ppm(dd,J=25.0,26.6,53.3Hz).

実施例5 1-[3 α -フルオロ-4 β -アジドメチル-1 β -シクロベニチル]ウラシル【式【I】でアジド基、Yが水素原子、Bがウラシル残基である化合物】の合成

参考例⑦で製造した1-[3 α -フルオロ-4 β -ヒドロキシメチル-1 β -シクロベンチル]ウラシル52mg(0.23mmol)をピリシン(2ml)

に溶解し、室温でメタンスルホニルクロリド44μl(0.57mmol)を加えた。2時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、カラムクロマトグラフ精製し、1-[3 α -フルオロ-4 β -メタンスルホニロキシメチル-1 β -シクロベンチル]ウラシル64mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 1.79(dt,J=9.5,12Hz,1H),
2.2-2.5(m,3H), 2.6-2.8(dm,J=26Hz,1H),
3.08(s,3H), 4.3-4.4(m,2H),
4.8-5.0(m,1H), 5.13(dm,J=52.5Hz,1H),
5.75(d,J=8.1Hz,1H),
7.26(d,J=8.1Hz,1H).¹⁹F-NMR(CDC1₃,CC1,F 基準)

-170.4ppm(dddd,J=21.3,26.6,32.9,52.3Hz).

上記製造した1-[3 α -フルオロ-4 β -メタンスルホニロキシメチル-1 β -シクロベニチル]ウラシル64mg(0.21mmol)を、N,N'-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、ナトリウムアジド0.14g(2.1mmol)を加え、60℃で

1.5時間加熱攪拌した。低沸点物を留去し、カラムクロマトグラフ精製し、表掲化合物を45mg得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 1.6-1.8(m,1H),
2.0-2.6(m,4H),
3.52(dd,J=5.5,12.5Hz,1H)
3.6(dd,J=5.5,12.5Hz,1H),
4.9-5.0(m,1H), 5.08(dm,J=48.1Hz,1H),
5.76(d,J=8.0Hz,1H),
7.26(d,J=8.0Hz,1H).¹⁹F-NMR(CDC1₃,CC1,F 基準)

-169.7ppm(dddd,J=10.4,27.1,31.0,48.1Hz).

実施例6 1-[3 α -フルオロ-4 β -アミノメチル-1 β -シクロベンチル]ウラシル【式【I】でアミノ基、Yが水素原子、Bがウラシル残基である化合物】の合成

実施例5で製造したアジド体43mg(0.17mmol)をエタノール(3ml)に溶解し、5%バラジウム-炭素(10mg)を加え、水素添加した。セライト濾過し、表掲化合物40mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 1.4-1.6(m, 1H),
2.0-2.3(m, 4H), 2.6-2.8(m, 2H),
4.8-4.9(m, 1H), 4.95(dm, J=52.2, 1H)
5.58(d, J=8.1Hz, 1H)
7.56(d, J=8.1Hz, 1H).

¹⁹F-NMR(CD₃OD)

-171.4 ppm(ddd, J=22.4, 22.8, 52.2Hz).

実施例7 1-[3α-フルオロ-4β-アジドメチル-1β-シクロベンチル]アデニン
[式¹でアジド基、Yが水素原子、Bがアデニン残基である化合物]の合成

参考例③で製造した1-[3α-フルオロ-4β-ヒドロキシメチル-1β-シクロベンチル]アデニンをN,N-ジメチルホルムアミド(4m1)に溶解し、0℃で冷却した。ここにイミダゾール0.12g(1.75mmol)およびt-ブチルジメチルシリルクロリド0.12g(0.77mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1m1)を加え、0℃で1時間攪拌した。水を加え、トルエン抽出を行ない、乾燥、濃縮後、カラムクロマ

ト精製し、1-[3α-フルオロ-4β-t-ブチルジメチルシロキシメチル-1β-シクロベンチル]アデノシン0.29gを得た。

上記製造した化合物0.29g(0.70mmol)をビリジン(4m1)に溶解し、0℃でベンジルクロリド0.16m1(1.4mmol)を加え、さらに1時間攪拌した。低沸点物を留去し、シリカゲルカラムクロマト精製し、1-[3α-フルオロ-4β-t-ブチルジメチルシロキシメチル-1β-シクロベンチル-6-ベンズアミドブリン0.40gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 0.88(s, 6H), 0.91(s, 9H)
2.0-2.2(m, 1H), 2.4-2.6(m, 4H),
3.08(dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H),
3.85(dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H),
5.20(dm, J=53Hz, 1H), 5.1-5.2(m, 1H),
7.3-8.2(m, 6H), 8.65(s, 1H)

¹⁹F-NMR(CDC1₃, CC1₃F 基準) -170.1 ppm(m).

上記製造した化合物0.40g(0.81mmol)をテトラヒドロフラン(10m1)に溶解し、テトラブチル

4 7

アンモニウムフルオリド1M-テトラヒドロフラン溶液1.50m1(1.50mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。低沸点物を留去後、シリカゲルカラムクロマト精製し、1-[3α-フルオロ-4β-ヒドロキシメチル-1β-シクロベンチル]-6-ベンズアミドブリン0.12gを得た。

上で得た化合物0.12g(0.33mmol)をビリジン(10m1)に溶解し、室温でメタンスルホニルクロリド0.06m1(0.82m1)を加え、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥濃縮し、カラムクロマト精製により1-[3α-フルオロ-4β-メタンスルホニロキシメチル-1β-シクロベンチル]-6-ベンズアミドブリン92mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 2.1-2.2(m, 1H),
2.5-2.9(m, 4H), 3.08(s, 3H),
4.3-4.4(m, 2H), 5.1-5.2(m, 1H),
5.25(dm, J=50Hz, 1H), 7.1-7.5(m, 3H),

4 8

7.8-7.9(m, 2H), 8.10(s, 1H),
9.12(s, 1H),

¹⁹F-NMR(CDC1₃, CC1₃F 基準) -171.5 ppm(m).

上記製造した化合物92mg(0.12mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(7m1)に溶解し、ナトリウムアジド0.13g(2.1mmol)を加え、65℃で1時間加熱した。低沸点物を留去し、カラムクロマトグラフ精製し、1-[3α-フルオロ-4β-アジドメチル-1β-シクロベンチル]-6-ベンズアミドブリン37mgを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 2.0-2.2(m, 1H),
2.4-2.8(m, 4H), 3.5-3.7(m, 2H),
5.15(dm, J=51Hz, 1H), 5.1-5.2(m, 1H),
7.1-7.3(m, 2H), 7.4-7.6(m, 2H),
7.9-8.1(m, 2H), 8.75(s, 1H),

上記製造した化合物37mgをメタノール(4m1)に溶解し、1M-ナトリウムメチラート-メタノール溶液0.15m1を加え、3時間加熱還流した。カラムクロマトグラフにより精製し、表掲化合物を21mg得た。

4 9

—705—

5 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.7-1.8 (m, 1H),
2.2-2.4 (m, 4H), 3.3-3.4 (m, 2H),
4.85 (dm, J=51Hz, 1H), 4.8-5.0 (m, 1H),
7.94 (s, 2H).

実施例 8 1-[3 α -フルオロ-4 β -アミノメチル-1 β -シクロペンチル]アデニン
〔式 [1] でアミノ基、Yが水素原子、Bがアデニン残基である化合物〕の合成

実施例 7 で製造したアジド体 20mgをエタノール (3mL) に溶解し、5% バラシウム-炭素 (10mg) を加え、水素添加した。セライト溝過で表掲化合物を 18mg 得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.8-1.9 (m, 1H),
2.4-2.6 (m, 4H),
2.72 (dd, J=12.8, 7.4Hz, 1H),
2.7 (dd, J=12.8, 7.4Hz, 1H),
5.00 (dm, J=55.6Hz, 1H),
5.0-5.1 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H),
¹⁹F-NMR (CD₃OD, CCl₄, F 基準) -171.1 ppm (m).

代理人 内田 明
代理人 群原 亮一
代理人 安西 鶴夫